

論文内容の要旨

論文題目 (-)-Sordarin の合成
Synthesis of (-)-Sordarin

氏名 千葉俊介

Sordarin(1)は、子囊菌 *Sordaria araneosa* の代謝産物であり、真菌のタンパク質合成を選択的に阻害するため、真菌感染症に対する新しいリード化合物として注目されている。Sordarin の構造は、多置換ノルボルネンを含む特異な四環性ジテルペン骨格に、異常構造を有する単糖が β (1,2-*cis*)-グリ

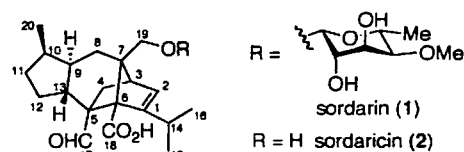


Figure 1.

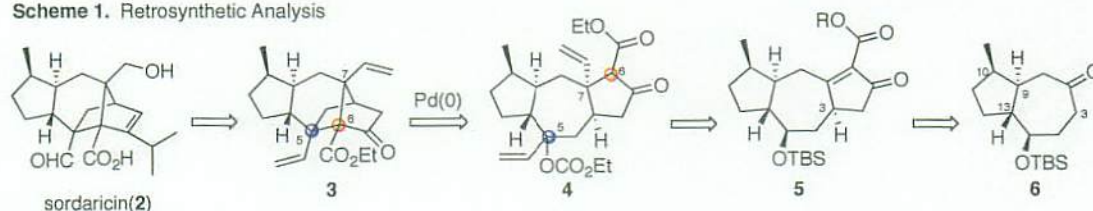
コシド結合したものである(Figure. 1)。アグリコン sordaricin(2)の合成では、歪んだ多置換ノルボルネン骨格の構築と、連続する不斉炭素中心の立体化学の制御が、その合成の鍵となる。本研究では、硝酸銀-ペルオキシ二硫酸アンモニウム-ピリジンを用いるシクロプロパノールからの β -ケトラジカル触媒の発生法、およびパラジウム触媒を用いる分子内アリル化反応による、多置換ノルボルナノン骨格の構築法を新たに開発して、sordaricin の合成に成功した。また、立体制御の困難な β (1,2-*cis*)-グリコシド結合の、1,3-遠隔立体制御を利用する構築法を開発して、sordarin(1)の合成を初めて達成することができた。

1. Sordaricin (2)の合成

1.1. 逆合成解析

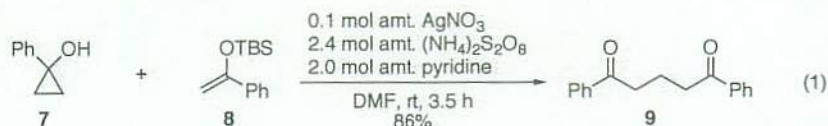
過去に sordaricin(2)の合成が 2 例報告されているが、いずれも生合成経路として提唱されている分子内[4+2]環化付加反応を利用して、ノルボルネン骨格を構築している。しかし、この方法では誘導体合成の汎用性に問題があるので、筆者は、Scheme 1 に示すような合成計画を立案した。Sordaricin 前駆体となる多置換ノルボルナノン 3 を、三環性化合物 4 から、パラジウム触媒を用いる活性メチン部位 C(6)の分子内アリル化により合成しようと考えた。4 の第四級炭素 C(7)、および、アリル炭酸エステル部位 C(5)は、ビニル金属試薬の付加反応によって 5 から構築することとした。5 は二環性化合物 6 のカルボニル基を足がかりとして誘導できると考えた。

Scheme 1. Retrosynthetic Analysis



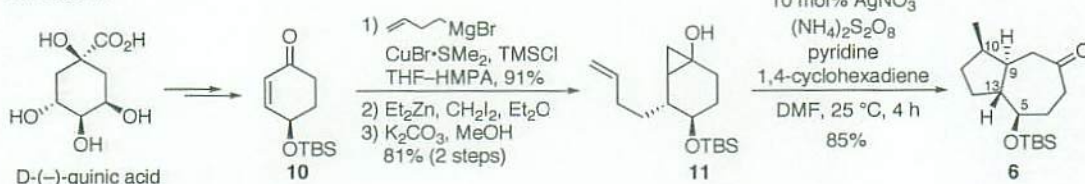
1.2. 銀(I)触媒によるシクロプロパノールの酸化的ラジカル反応の開発

二環性化合物 **6** は、筆者の所属研究室で開発された、ピコリン酸マンガン(III)を用いるシクロプロパノールの酸化的ラジカル生成反応によって、立体選択的に合成することが可能である。しかし、この反応は金属酸化剤となるピコリン酸マンガン(III)を化学量論以上用いなければならず、大量スケール合成が困難であった。そこで、この酸化的ラジカル反応の触媒化を目指すことにした。まず、1-フェニルシクロプロパノール(**7**)とシリルエノールエーテル **8** との分子間反応をモデルとして、触媒化の検討を行った。その結果、**7** と **8** の DMF 溶液に、触媒量の硝酸銀(I)、再酸化剤としてペルオキシ二硫酸アンモニウム、添加剤としてピリジンを加えて反応させると、目的の 1,5-ジケトン **9** が触媒的かつ、収率良く得られることを見出した(式 1)。



次に、この触媒反応を分子内反応に応用して、二環性化合物 **6** の合成を行った。キナ酸より誘導したシクロヘキセノン **10** から 3 工程を経て、分子内にアルケン部位を有するシクロプロパノール **11** を合成した。**11** に、先の触媒条件下、ラジカル捕捉剤として 1,4-シクロヘキサジエンを加えて反応させると、ビスシクロ[5.3.0]デカン-3-オン **6** を立体選択的に合成することができた。

Scheme 2.

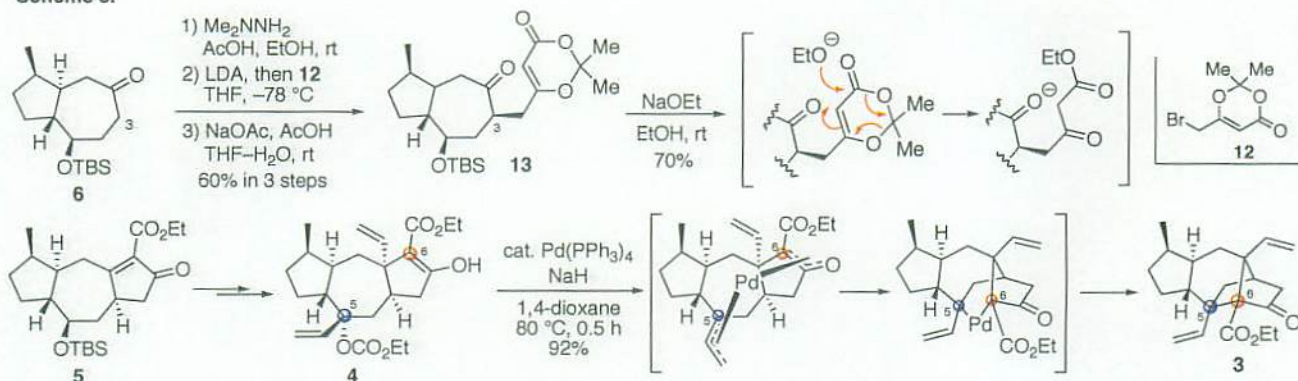


1.3. Pd(0)触媒を用いる分子内アリル化反応による多置換ノルボルナノンの合成

6 から三環性化合物 **5** への変換には、 β -ケトエステル等価体となる 4 炭素ユニットを C(3)へ位置、および立体選択的に導入する必要がある。ところが、**6** に LDA を作用させても、位置選択的に C(3)-リチウムエノラートを調製することはできない。これに対して、筆者は *N,N*-ジメチルヒドラゾンを用いることで位置選択性を制御できることを見出した。すなわち、**6** を *N,N*-ジメチルヒドラゾンに変換し、LDA、続いて **12** を作用させると、位置選択的に C(3)位でアルキル化が進行する。引き続き、ヒドラゾンを加水分解すると、C(3)-エピメリ化も同時に進行し、望みのカップリング体 **13** を立体選択的に得ることができた。**13** をエタノール中、ナトリウムエトキシドを加えて加熱すると、アセタールの脱保護、続く脱水縮合反応が一挙に進行し、**5** が得られた。**5** に 2 つのビニル基を導入して、第四級炭素[C(5), C(7)]の構築を行い、環化前駆体 **4** を合成した。このようにして得た **4** にジオキサン中、NaH を塩基として加え、触媒量の Pd(PPh₃)₄ を作用させ加熱すると、 π -アリルパラジウムとナトリウムエノラートの分子内カップリング反応によって 2 つの第四級炭素間[C(5), C(6)]の結合が効率よく形成され、sordaricin 前駆体となる多置換

ノルボルナノン **3** を収率良く得ることができた。本環化反応を進行させるためには、あらかじめ NaH を添加してナトリウムエノラートアニオンを生成させておくことが重要である。現時点で、その反応機構は明らかではないが、 π -アリルパラジウムとナトリウムエノラートの分子内金属交換によって反応点が近づき、続く生成物の還元的脱離によってカップリング反応が進行しているのではないかと推測している。本反応は、専らアルケンとシクロペンタジエン誘導体の[4+2]付加環化反応で合成されていたピシクロ[2.2.1]骨格の、新しい構築法として利用できる。

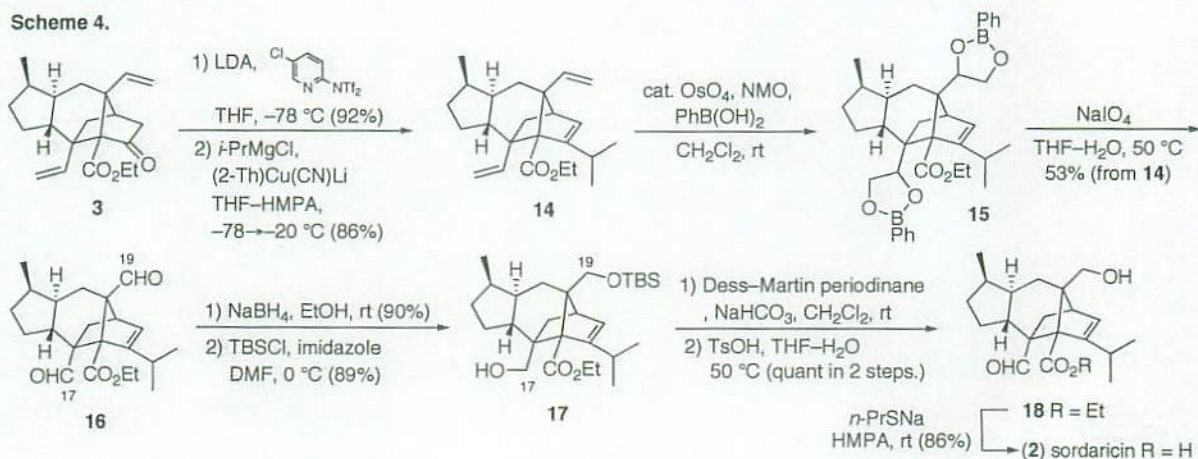
Scheme 3.



1.4. Sordaricin (**2**)の合成

3 のカルボニル部位は立体的に遮蔽されており、置換基導入が非常に困難であった。そこで、種々のイソプロピル基導入法を検討した結果、**3** をエノールトリフラートに変換し、イソプロピル Grignard 試薬と 2-チエニルシアノクプラートから調製されるイソプロピル銅試薬を、HMPA を添加して反応させると、収率良く目的のイソプロピル化体 **14** を得ることができた。次に、**14** の 2 つの末端アルケンの酸化的開裂を、オゾンや四酸化オスミウム-過ヨウ素酸ナトリウムを用いて試みたが、複雑な混合物を与えた。これに対し、**14** に、フェニルホウ酸存在下、四酸化オスミウムを作用させると、ノルボルネン部位の内部オレフィンを損なうことなく 2 つの末端ビニル基が選択的に酸化され、ビスフェニルホウ酸エステル **15** が得られた。これを過ヨウ素酸ナトリウムで処理することにより、ジアルデヒド **16** に変換することができた。**16** より、C(17), C(19)位の酸化度の調整、および脱保護基を経て、sordaricin(**2**)の合成を完了した。

Scheme 4.

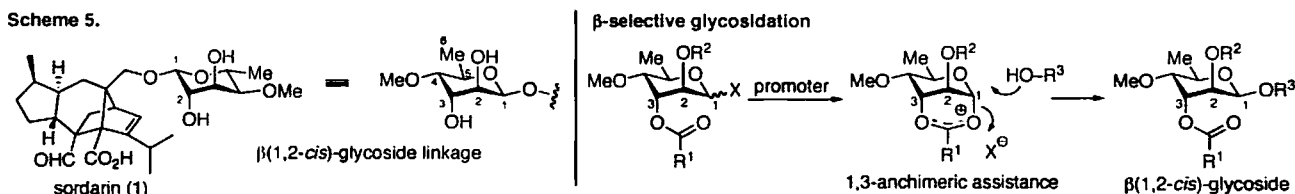


2. Sordarin(**1**)の合成

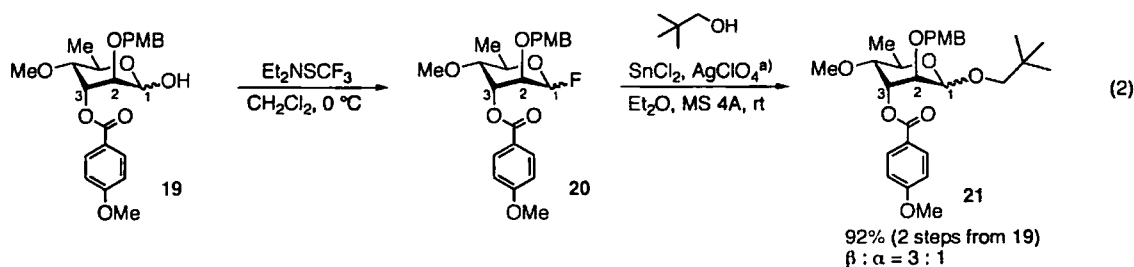
2.1. 1,3-遠隔立体制御による $\beta(1,2\text{-cis})$ -選択的なグリコシル化反応の開発

先に述べたように sordarin (**1**)は sordaricin (**2**)に単糖が $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド結合したものである。一般に $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシドは、エクアトリアルに配向したグリコシド結合を持つため、立体電子効果(アノマー効果)を利用できず、

また、2 位に導入したアシル系置換基の隣接基関与を利用できないため、その構築は困難とされている。そこで、筆者は、sordarin の単糖部位の 3 位ヒドロキシ基の立体化学に着目し、これに導入したアシル基の 1,3-遠隔関与を利用することによって、 $\beta(1,2\text{-cis})$ -選択的なグリコシル化を行おうと考えた(Scheme 5)。



まず、sordaricin のモデルとしてネオペンチルアルコールを用いてグリコシル化のモデル実験を行った。通常、 α -体の生成が優先するが、3 位に 4-メトキシベンゾイルオキシ基を有するフッ化糖 **20** と、ネオペンチルアルコールの混合物に、ジエチルエーテル中 MS 4A 存在下、塩化スズ(II)と過塩素酸銀の混合ルイス酸を作用させた場合、 $\beta:\alpha = 3:1$ の選択性で目的の $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド **21** を収率良く与えることを見出した。



2.2. (-)-Sordarin (1)の合成

先の知見をもとに、sordaricin エチルエステル **18** とフッ化糖 **20** の混合物に、エーテル中、過塩素酸銀と塩化スズの混合ルイス酸を作用させたところ、期待通り立体選択的($\beta:\alpha = 6.5:1$)にグリコシル化が進行し、4-メトキシベンジル基の除去を経て、収率良く $\beta(1,2\text{-cis})$ -グリコシド **23** を得た。最後に、4-メトキシベンゾイル基の除去、エステル部位の脱エチルを経て、sordarin (**1**)へと導いた。合成した **1** の各種スペクトルデータおよび生物活性は天然物のものと一致した。

Scheme 6. Synthesis of (-)-sordarin (**1**)

